

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011408627

WPI Acc No: 1997-386534/199736

Related WPI Acc No: 1997-393371

XRAM Acc No: C97-124182

Tumour vaccine for treatment of, e.g., carcinoma melanoma or leukaemia -  
comprises tumour cells which contain gene for exogenic heat shock protein

Patent Assignee: DELBRUECK CENT MOLEKULARE MEDIZIN MAX (DELB-N)

Inventor: BENNDORF R; MILLECK J; REICHARDT W; SCHLAG P

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19602985	A1	19970731	DE 1002985	A	19960127	199736 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1002985 A 19960127

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19602985	A1		2 A61K-048/00	

Abstract (Basic): DE 19602985 A

Tumour vaccine, for immune therapy of tumours, comprises tumour  
cells which also contain a gene for an exogenic heat shock protein.

USE - The vaccine may be used for treatment of patients with, e.g.  
carcinoma, sarcoma, malignant melanoma, leukaemia or malignant  
lymphoma.

ADVANTAGE - Expression of the heat shock proteins increases the  
immunogenicity of the tumour cells.

Dwg.0/0

Title Terms: TUMOUR; VACCINE; TREAT; CARCINOMA; MELANOMA; LEUKAEMIA;  
COMPRISE; TUMOUR; CELL; CONTAIN; GENE; EXOGENOUS; HEAT; SHOCK; PROTEIN

Derwent Class: B04; D16

International Patent Class (Main): A61K-048/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B14-H01; B14-H01A; B14-N03; B14-S11C; D05-H07

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M421 M423 M781 M903 P434 P633 Q233 V288 V754

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 196 02 985 A 1

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A61 K 48/00

21 Aktenzeichen: 196 02 985.6  
22 Anmeldetag: 27. 1. 96  
43 Offenlegungstag: 31. 7. 97

DE 196 02 985 A 1

71 Anmelder:  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin,  
13125 Berlin, DE

72 Erfinder:  
Milleck, Jürgen, Dr., 10315 Berlin, DE; Reichardt,  
Werner, Dr., 07743 Jena, DE; Benndorf, Rainer, Dr.,  
13125 Berlin, DE; Schlag, Peter, Prof. Dr., 13467  
Berlin, DE

54 Tumorzellimpfstoff für die Immuntherapie von malignen Tumoren

57 Die Erfindung betrifft einen Tumorzellimpfstoff, bei dem die Immunogenität der Tumorzellen durch Einführung des Gens eines exogenen Hitzeschockproteins verstärkt wird. Bevorzugt eingesetzt werden Gene von mikrobiellen Hitzeschockproteinen, die aus Mycobakterien, Escherichia coli oder aus Chlamydia trachomatis erhalten werden.

DE 196 02 985 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 06. 97 702 031/290

3/22

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Herstellung eines gentechnisch modifizierten Tumorzellimpfstoffes für die Immuntherapie von malignen Tumoren. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Die grundlegende Behandlung von Patienten mit einem soliden malignen Tumor ist die chirurgische oder strahlentherapeutische Entfernung des Primärtumors. Allerdings besteht auch nach kompletter Entfernung des Primärtumors das Risiko, daß Mikrometastasen, die bereits zum Zeitpunkt der Operation existierten, in der postoperativen Phase zu lebensbedrohlichen Metastasen auswachsen. Um die Metastasen zu bekämpfen, wird neben einer chemotherapeutischen Behandlung der Patienten auch versucht, die immunologische Abwehrbereitschaft des Patienten gegen die Tumorzellen wirksam zu stärken. Dies kann durch eine aktive spezifische oder passive Immunisierung geschehen. Die aktive spezifische Immunisierung verfolgt das Ziel, das Immunsystem des Patienten durch Impfung mit devitalisierten Tumorzellen oder definierten tumorassoziierten Antigenen derart zu aktivieren, daß tumorspezifische Abwehrzellen oder Antikörper gebildet werden, die die Mikrometastasen eliminieren oder zumindest deren Wachstum merklich hemmen. Diese Therapieform kann auch zur Behandlung von Patienten mit Leukämie in der Remissionsphase eingesetzt werden. Eine Variante der aktiven spezifischen Immunisierung besteht darin, daß man Immunzellen des Patienten extrakorporal, in der Zellkultur mit Hilfe devitalisierter Tumorzellen oder definierter löslicher tumorassoziiierter Antigene tumorspezifisch aktiviert und vermehrt und die derart aktivierten Immunzellen in den Patienten retransfundiert.

Nachteilig für die aktive spezifische Immunisierung ist, daß die Tumorzellen des Menschen in den meisten Fällen eine zu geringe Immunogenität besitzen, um per se eine wirksame immunologische Abwehrreaktion auslösen zu können. Daher ist man darauf angewiesen, die Immunogenität der als Impfstoff vorgesehenen Tumorzellen künstlich zu erhöhen. Dieses kann dadurch geschehen, daß man die Tumorzellen chemisch oder enzymatisch verändert (Prager et. al, Ann NY Acad Sci 276, 61—64 (1976)). Auch ein Hinzufügen apathogener Viren (Cassel et. al, Cancer 52, 856—860 (1983)) oder abgeschwächter Tuberkelbakterien/BCG/(Hanna et. al, Cancer Immunol Immunother 7, 165—173 (1979)) kann die Immunogenität eines Tumorzellimpfstoffes steigern. Mit Hilfe der Gentechnik hat man Gene unterschiedlicher Wirkstoffe in Tumorzellen übertragen, ebenfalls mit der Zielstellung, die von dem Tumorzellimpfstoff ausgelöste Immunantwort zu verstärken (Pardoll, Curr Opin Immunol 4, 619—623 (1992)). Der Gentransfer in Tumorzellen betrifft u. a. Zytokine, Interferone, Kolonie-stimulierende Faktoren, Histokompatibilitätsantigene oder costimulatorisch wirkende Faktoren der Immunantwort, sämtlich Wirkstoffe humaner Herkunft. Trotz mancher Erfolge ist es aber bisher nicht gelungen, einen klinisch überzeugenden Tumorzellimpfstoff zu entwickeln.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, die Immunogenität der als Impfstoff verwendeten Tumorzellen durch gentechnische Modifizierung der Tumorzellen wirksam zu verstärken.

Dieses Ziel wird erfindungsgemäß durch einen Tumorzellimpfstoff erreicht, der aus Tumorzellen besteht, die zusätzlich das Gen eines exogenen Hitzeschockpro-

teins enthalten. Die wichtigste Ausführungsform der Erfindung besteht darin, das Gen eines mikrobiellen Hitzeschockproteins zu verwenden. Bevorzugt ist der Einsatz von Hitzeschockproteinen aus Mycobakterien, Escherichia coli und aus Chlamydia trachomatis. Besonders bevorzugt sind die Hitzeschockproteine HSP 65 und HSP 70 aus Mycobakterien, HSP 70 aus Escherichia coli (DnaK) sowie HSP 60 und HSP 70 aus Chlamydia trachomatis.

Zur Herstellung des Tumorzellimpfstoffes eignen sich autologe Tumorzellen, die mit Hilfe mechanischer oder enzymatischer Methoden aus chirurgisch entferntem Tumorgewebe isoliert werden. Tumorzelllinien, die von allogenen Tumoren gleicher Histologie stammen, können ebenfalls verwendet werden, ein Beispiel dafür sind Zellen einer Colonkarzinomlinie. Der Tumorzellimpfstoff wird postoperativ verabfolgt, vor der Applikation werden die Tumorzellen durch radioaktive Bestrahlung devitalisiert.

Mit der Herstellung des erfindungsgemäßen Tumorzellimpfstoffes wird eine neuartige Strategie verfolgt. Durch Einschleusen des Gens eines exogenen Hitzeschockproteins und dessen Expression werden die Tumorzellen nachhaltig verfremdet und damit stärker immunogen. Nach dieser Strategie können Tumorzellimpfstoffe für die Behandlung von Patienten mit Karzinom, Sarkom, malignem Melanom, Leukämie oder malignem Lymphom hergestellt werden.

## Patentansprüche

1. Tumorzellimpfstoff für die Immuntherapie von Tumoren bestehend aus Tumorzellen, die zusätzlich das Gen eines exogenen Hitzeschockproteins enthalten.
2. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen das Gen eines mikrobiellen Hitzeschockproteins enthalten.
3. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen das Gen des Hitzeschockproteins HSP65 aus Mycobakterien enthalten.
4. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen das Gen des Hitzeschockproteins HSP70 aus Mycobakterien enthalten.
5. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen das Gen des Hitzeschockproteins HSP70 aus Escherichia coli (DnaK) enthalten.
6. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen das Gen des Hitzeschockproteins HSP60 aus Chlamydia trachomatis enthalten.
7. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen das Gen des Hitzeschockproteins HSP70 aus Chlamydia trachomatis enthalten.
8. Tumorzellimpfstoff nach Anspruch 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß als Tumorzellen devitalisierte autologe oder allogene Tumorzellen eingesetzt werden.
9. Verwendung des Tumorzellimpfstoffes nach Anspruch 1—8 zur Behandlung von Patienten mit Karzinom, Sarkom, malignem Melanom, Leukämie oder malignem Lymphom.